

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/034944 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61F 2/06**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/03941
- (22) Internationales Anmeldedatum:
15. Oktober 2002 (15.10.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 50 340.7 15. Oktober 2001 (15.10.2001) DE
101 57 610.2 26. November 2001 (26.11.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **HEMOTEQ GMBH** [DE/DE]; Adenauerstrasse 15,
52146 Würselen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HORRES, Roland**
[DE/DE]; Am Dorfweiher 1, 52223 Stolberg (DE). **HOFF-**
MANN, Erika [DE/DE]; Bergratherstrasse 13, 52249
Eschweiler (DE). **HOFFMANN, Michael** [DE/DE];
Bergratherstrasse 13, 52249 Eschweiler (DE). **FAUST,**
Volker [DE/DE]; Bruchstrasse 40, 52080 Aachen (DE).
DI BIASE, Donato [DE/DE]; Kalkbergstrasse 162, 52080
Aachen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COATING OF STENTS FOR PREVENTING RESTENOSIS

(54) Bezeichnung: BESCHICHTUNG VON STENTS ZUR VERHINDERUNG VON RESTENOSE

(57) Abstract: The invention relates to stents comprising at least one haemocompatible coating, which contains an anti-proliferative, anti-inflammatory and/or athrombogenic active ingredient. The invention also relates to a method for producing the stents and to the use of said stents for preventing restenosis.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Stents mit mindestens einer hämokompatiblen Beschichtung, welche einen anti-proliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Wirkstoff enthält, Verfahren zur Herstellung dieser Stents sowie die Verwendung dieser Stents zur Verhinderung von Restenose.



WO 03/034944 A1

BESCHICHTUNG VON STENTS ZUR VERHINDERUNG VON RESTENOSE

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Stents mit einer hämokompatiblen Beschichtung und mindestens einer zweiten Schicht, welche mindestens einen antiproliferativen, immunsuppressiven, antiinflammatorischen oder/und antithrombotischen Wirkstoff enthält, Verfahren zur Herstellung dieser Stents sowie die Verwendung dieser

10

Stents zur Verhinderung von Restenose.

In den letzten Jahren hat das Einsetzen von Stents bei der Ballondilatation von verschlossenen Blutgefäßen immer weitere Verbreitung gefunden. Obwohl Stents das Risiko eines erneuten Gefäßverschlusses verkleinern, sind sie bisher

15

nicht in der Lage, solche Restenosen vollständig zu verhindern.

Eine genaue begriffliche Beschreibung der Restenose ist in der Fachliteratur nicht aufzufinden. Die am häufigsten verwendete morphologische Definition der Restenose ist diejenige, die nach erfolgreicher PTA (perkutane transluminale

20

Angioplastie) die Restenose als eine Reduktion des Gefäßdurchmessers auf weniger als 50% des normalen festlegt. Hierbei handelt es sich um einen empirisch festgelegten Wert, dessen hämodynamische Bedeutung und Beziehung zur klinischen Symptomatik einer soliden wissenschaftlichen Basis entbehrt. In der Praxis wird häufig die klinische Verschlechterung eines Patienten als Zeichen

25

einer Restenose des vormals behandelten Gefäßabschnitts angesehen.

Für die durch den Stent verursachte Restenose gibt es zwei verschiedene Ursachen:

a.) In der ersten Zeit nach der Implantation ist die Oberfläche des Stents dem Blut direkt ausgesetzt und es kann aufgrund der nun vorhandenen Fremdoberfläche zu einer akuten Thrombose kommen, die das Blutgefäß wieder verschließt.

30

b.) Mit Implantation des Stent werden Gefäßverletzungen verursacht, die neben der in oben genannten Thrombose, ebenfalls Entzündungsreaktionen hervorrufen, die für den Heilungsprozeß in den ersten sieben Tagen eine entscheidende Rolle spielen. Die hierbei ablaufenden Prozesse sind unter anderem mit der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren verbunden, womit eine verstärkte Proliferation der

35

glatten Muskelzellen eingeleitet wird und damit schon kurzfristig zu einem erneuten Verschuß des Gefäßes aufgrund unkontrollierten Wachstums führen.

- 5 c.) Nach einigen Wochen beginnt der Stent in das Gewebe des Blutgefäßes einzuwachsen. Das heißt, daß der Stent vollständig von glatten Muskelzellen umhüllt wird und keinen Kontakt mehr zum Blut hat. Diese Vernarbung kann zu stark ausgeprägt sein (Neointimahyperplasie) und dazu führen, daß nicht nur die Stentoberfläche bedeckt, sondern der ganze Innenraum des Stents verschlossen wird.

10

Man hat vergeblich versucht, das Problem der Restenose durch die Beschichtung der Stents mit Heparin zu lösen (J. Whörle et al, European Heart Journal 2001, 22, 1808-1816). Heparin adressiert als Antikoagulanzen jedoch nur die erstgenannte Ursache und kann darüber hinaus nur in Lösung seine volle
15 Wirkung entfalten. Dieses erste Problem läßt sich mittlerweile medikamentös durch die Gabe von Antikoagulantien fast vollständig vermeiden. Das zweite und dritte Problem versucht man zur Zeit zu lösen, indem man das Wachstum der glatten Muskelzellen lokal am Stent hemmt. Das wird z.B. mit radioaktiven Stents oder mit Stents versucht, welche pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

20

So offenbart US-A-5 891 108 beispielsweise einen hohl ausgeformten Stent, welcher in seinem Inneren pharmazeutische Wirkstoffe enthalten kann, welche durch eine Vielzahl von Öffnungen im Stent freigesetzt werden. EP-A-1 127 582 beschreibt hingegen einen Stent, der auf seiner Oberfläche Einbuchtungen von
25 0,1 – 1 mm Tiefe und 7 – 15 mm Länge aufweist, welche zur Aufnahme eines Wirkstoffes geeignet sind. Diese Wirkstoffreservoirs setzen, vergleichbar der Öffnungen in dem hohlen Stent, den enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff punktuell in hoher Konzentration und über einen relativ langen Zeitraum frei, was aber dazu führt, daß die glatten Muskelzellen nicht mehr oder nur sehr verzögert
30 in der Lage sind, den Stent zu umhüllen. Daher ist der Stent viel länger dem Blut ausgesetzt, was wieder vermehrt zu Gefäßverschlüssen durch Thrombosen führt (Liistro F., Colombo A., Late acute thrombosis after Paclitaxel eluting stent implantation. Heart 2001, 86, 262-264).

35

Ein Lösungsversuch für dieses Problem stellt die Phosphorylcholinbeschichtung von Biocompatibles (WO 0101957) dar, indem hier Phosphorylcholin, eine Zellmembrankomponente der Erythrocyten, als Bestandteil der aufgetragenen nicht bioabbaubaren Polymerschicht auf dem Stent eine nichtthrombogene Oberfläche erzeugen soll. Dabei wird der Wirkstoff abhängig vom

Molekulargewicht von dieser polymerhaltigen Phosphorylcholinschicht absorbiert oder auf der Oberfläche adsorbiert.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Stents bereitzustellen, welche ein kontinuierliches kontrolliertes Einwachsen des Stents in die Gefäßwand erlauben einerseits durch Unterdrückung der cellulären Reaktionen in den ersten Tagen und Wochen nach Implantation mit Hilfe der ausgewählten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und andererseits durch die Bereitstellung einer athrombogenen bzw. inerten bzw. biokompatiblen Oberfläche gewährleistet, dass
10 mit Abklingen der Wirkstoffeinflusses und Abbau der Matrix keine Reaktionen auf die bestehende Fremdoberfläche mehr einsetzen, die langfristig ebenfalls zu einem Wiederverschluß des Blutgefäßes führen können.

Diese Aufgabe wird durch die technische Lehre der unabhängigen Ansprüche der vorliegenden Erfindung gelöst. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der
15 Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung sowie den Beispielen.

Die erfindungsgemäßen Stents sind mit einer hämokompatiblen Schicht überzogen und besitzen eine oder mehrere weitere Schichten, die mindestens
20 einen antiproliferativen oder/und entzündungshemmenden und bei Bedarf auch antithrombotischen Wirkstoff enthalten.

Die hämokompatible Beschichtung eines Stents sorgt für die notwendige Blutverträglichkeit und der Wirkstoff (oder Wirkstoffkombination), der über die Gesamtoberfläche des Stents gleichmäßig verteilt ist, bewirkt, daß der Bewuchs
25 der Stentoberfläche mit Zellen, insbesondere glatte Muskel- und Endothelzellen, in einer kontrollierten Weise abläuft. Es findet somit keine rasche Besiedelung und Überwucherung der Stentoberfläche mit Zellen statt, was zu einer Restenose führen könnte, wohingegen der Bewuchs der Stentoberfläche mit Zellen aber auch nicht durch eine hohe Medikamentenkonzentration vollkommen unterbunden wird,
30 was die Gefahr einer Thrombose mit sich bringt.

Somit gewährleistet die Einbettung von Wirkstoffen, dass der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination, kovalent oder/und adhäsiv an die darunterliegende Schicht gebunden oder/und kovalent oder/und adhäsiv in die Schicht eingelagert,
35 kontinuierlich und in geringen Dosen freigesetzt wird, so dass nicht die Besiedelung der Stentoberfläche mit Zellen unterbunden, jedoch eine Überbesiedelung verhindert wird. Diese Kombination beider Effekte verleiht dem erfindungsgemäßen Stent die Fähigkeit, schnell in die Gefäßwand einzuwachsen

und vermindert sowohl das Risiko einer Restenose als auch das Risiko einer Thrombose. Die Freisetzung des oder der Wirkstoffe erstreckt sich über einen Zeitraum von 1 bis 12 Monaten, bevorzugt über 1-2 Monate nach Implantation.

- 5 Als Wirkstoffe werden antiproliferative Substanzen, antiphlogistische als auch antithrombotische Stoffe eingesetzt. Als antiproliferative Wirkstoffe werden bevorzugt Cytostatika, Makrolidantibiotika, und/oder Statine eingesetzt. Anwendbare antiproliferative Wirkstoffe sind Sirolimus (Rapamycin), Everolimus, Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Dunaimycin, Ascomycin, Bafilomycin, 10 Erythromycin, Midecamycin, Josamycin, Concanamycin, Clarithromycin, Troleandomycin, Folimycin, Cerivastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Etobosid, Teniposid, Nimustin, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid Estramustin, Melphalan, 15 Betulinsäure, Camptothecin, Lapachol, β -Lapachon, Podophyllotoxin, Betulin, Tropfosfamid, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Ifosfamid, Chlorambucil, Bendamustin, Dacarbazin, Busulfan, Procarbazin, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Daunorubicin, Doxorubicin, Aclarubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Idarubicin, Bleomycin, Mitomycin, Dactinomycin, Methotrexat, Fludarabin, 20 Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Mofebutazon, Acemetacin, Diclofenac, Lonazolac Dapson, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Lidocain, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Chloroquinphosphat, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Auranofin, Natriumaurothiomalat Oxaceprol, Celecoxib, β -Sitosterin, Ademetionin, Myrtecain, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, 25 Benzocain, Aescin, Cladribin, Mercaptopurin, Thioguanin, Cytarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Capecitabin, Docetaxel, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Amsacrin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Aldesleukin, Tretinoin, Asparaginase, Pegasparase, Anastrozol, Exemestan, Letrozol, Formestan, Aminoglutethemid, Adriamycin, Azithromycin, Spiramycin, 30 Cepharantin, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Epothilone A und B, Mitoxanthrone, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, b-myc-Antisense Selectin (Cytokinantagonist) CETP-Inhibitor, Cadherine, Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NFkB, Angiopeptin, Ciprofloxacin, Camptothecin, Fluroblastin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF- 35 Antagonisten,, Probuco, Prostaglandine, Colchicin, NO-Donoren wie Pentaerythrityltetranitrat und Syndnoelmine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen, Staurosporin, β -Estradiol, α -Estradiol, Estron, Estriol, Ethinylestradiol, Fosfestrol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast,

Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrphostine), Cyclosporin A, Paclitaxel und dessen Derivate (6- α -Hydroxy-Paclitaxel, Baccatin, Taxotere u.a.), synthetisch hergestellte als auch aus nativen Quellen gewonnene macrocyclische

5 Oligomere des Kohlenboxids (MCS) und seine Derivate, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon α -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Filgrastim, Macrogol, Dacarbazin, Basiliximab, Daclizumab, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocine, Nocadazole, S 100 Protein, Bacitracin, Vitronectin-Rezeptor Antagonisten, Azelastin, Guanidylcyclase-Stimulator

10 Gewebssinhibitor der Metallproteinase-1 und 2, freie Nukleinsäuren, Nukleinsäuren in Virenüberträger inkorporiert, DNA- und RNA-Fragmente, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-2, Antisense Oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1 genannt. Aus der Gruppe der Antibiotika finden des weiteren Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefotixin Tobramycin, Gentamycin Anwendung.

15 Positiven Einfluß auf die postoperative Phase haben auch Penicilline wie Dicloxacillin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Antithrombotika wie Argatroban, Aspirin, Abciximab, synthetisches Antithrombin, Bivalirudin, Coumadin, Enoxoparin, Hemoparin, Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembran-rezeptor, Faktor X_a-Inhibitor, Antikörper, Heparin, Hirudin, r-

20 Hirudin, PPACK, Protamin, Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren wie Dipyramidol, Trepidil, Nitroprusside, PDGF-Antagonisten wie Triazolopyrimidin und Seramin, ACE-Inhibitoren wie Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, Thioproteaseinhibitoren, Caspaseinhibitoren, Apoptoseinhibitoren, Apoptose-regulatoren wie p65 NF-kB und Bcl-xL-Antisense-

25 Oligonukleotiden und Prostacyclin, Vapiprost, α , β - und γ -Interferon, Histaminantagonisten, Serotoninblocker, , Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol, Tranirast, Molsidomin, Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat Boswellinsäuren und ihre Derivate, Leflunomid, Anakinra, Etanercept, Sulfasalazin,, Etoposid, Dicloxacillin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin,

30 Procainimid, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotalol, Amidoron. Weitere Wirkstoffe sind Steroide (Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason), nichtsteroidale Substanzen (NSAIDS) wie Fenoporen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere. Antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin sind ebenfalls einsetzbar.

35 Verschiedene Antimykotika finden Anwendung in diesem Bereich. Beispiele sind Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin. Antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin sind gleichermassen wirksame Agentien, des weiteren natürliche Terpenoide wie

Hippocaesculin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3, Tubeimosid, Bruceanole A,B,C, Bruceantinoside C, Yadanioside N, und P, Isodeoxyelephantopin, 5 Tomenphantopin A und B, Coronarin A,B,C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Zeorin, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-alpha-Seneciolyloxychaparin, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scoplectin, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolid, 10 des weiteren Cyamarin, Apocymarin, Aristolochsäure, Anopterin, Hydroxyanopterin, Anemonin, Protoanemonin, Berberin, Cheliburinchlorid, Cictoxin, Sinococulin, Bombrestatin A und B, Cudraiso flavon A, Curcumin, Dihydronitidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxypregnadien-4,16-dien 3,20-dion, Bilobol, Ginkgol, Ginkgolsäure, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol, Glykosid 1a, 15 Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoridicin, Margetin, Pancratistatin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Aristolactam-All, Bisparthenolidin, Periplocosid A, Ghalakinosid, Ursolsäure, Deoxyprospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, 20 Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblosid, Akagerin, Dihydrousambarinsin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarinsin, Berberin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylariciresinol, Syringaresinol, Umbelliferon, Afromoson, Acetylvismion B, Desacetylvismion A, Vismion A und B, weitere natürliche 25 Terpenoide wie Hippocaesculin, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Yadanioside N und P, Isodeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A,B,C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Zeorin, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, 30 Longikaurin B, Sculponeatin.

Die Wirkstoffe werden einzeln oder kombiniert in gleicher oder unterschiedlicher Konzentration eingesetzt. Besonders bevorzugt sind Wirkstoffe, welche neben ihrer antiproliferativen Wirkung auch noch immunsuppressive Eigenschaften 35 aufweisen. Zu derartigen Wirkstoffen zählen Erythromycin, Midecamycin, Tacrolimus, Sirolimus, Paclitaxel und Josamycin. Zudem bevorzugt ist eine Kombination von mehreren antiproliferativ wirkenden Substanzen oder von antiproliferativen Wirkstoffen mit immunsuppressiven Wirkstoffen. Bevorzugt für

die vorliegende Erfindung sind Tacrolimus, Paclitaxel und Derivate, Trapidil, α - und β -Estradiol, Macrocyclisches Kohlensuboxid (MCS) und deren Derivate und Sirolimus.

- 5 Der Wirkstoff ist bevorzugt in einer pharmazeutisch aktiven Konzentration von 0,001-10 mg pro cm² Stentoberfläche enthalten. Weitere Wirkstoffe können in ähnlicher Konzentration in derselben oder in weiteren Schichten enthalten sein.

- Die den Stent unmittelbar bedeckende hämokompatible Schicht besteht bevorzugt
10 aus Heparin nativen Ursprungs als auch synthetisch hergestellter Derivate unterschiedlicher Sulfatierungsgrade und Acetylierungsgrade im Molekulargewichtsbereich von des für die antithrombotische Wirkung verantwortlichen Pentasaccharides bis zum Standardmolekulargewicht des käuflichen Heparins, Heparansulfaten und dessen Derivate, Oligo- und
15 Polysaccharide der Erythrocytenglycolcalix, die in perfekter Weise die athrombogene Oberfläche der Erythrocyten wiedergeben, da hier im Gegensatz zum Phosphorylcholin der tatsächliche Kontakt von Blut und Erythrocytenoberfläche stattfindet, Oligosacchariden, Polysacchariden, vollständig desulfatiertem und N-reacetyliertem Heparin, desulfatiertem und N-reacetyliertem
20 Heparin, N-carboxymethyliertem und/oder partiell N-acetyliertem Chitosan, Polyacrylsäure, Polyvinylpyrrolidon, und Polyethylenglykol und/oder Mischungen dieser Substanzen. Diese Stents mit einer hämokompatiblen, Beschichtung werden hergestellt, indem man herkömmliche in der Regel unbeschichtete Stents bereitstellt und bevorzugt kovalent eine hämokompatible Schicht aufbringt, welche
25 nach Wirkstofffreigabe und damit nach Abklingen des Wirkstoffeinflusses und Abbau der Matrix die Oberfläche des Implantates permanent maskiert.

Die herkömmlichen Stents, welche gemäß der erfindungsgemäßen Verfahren beschichtet werden können, bestehen aus Edelstahl, Nitinol oder anderen Metallen und Legierungen oder aus synthetischen Polymeren.

30

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Stents weist eine Beschichtung auf, welche aus mindestens zwei Schichten besteht. Auch Multischichtsysteme finden Anwendung. Bei derartigen Mehrschichtsystemen wird als erste Schicht diejenige bezeichnet, welche direkt auf den Stent aufgebracht ist.
35 Als zweite Schicht wird diejenige Schicht bezeichnet, welche auf die erste Schicht aufgebracht wird, usw..

Gemäß der Zweischichtausführung besteht die erste Schicht aus einer hämokompatiblen Schicht, welche im wesentlichen vollständig durch eine bioabbaubare Schicht überzogen ist, die mindestens einen antiproliferativen, antiphlogistischen und/oder antithrombotischen Wirkstoff, kovalent oder/und adhäsiv gebunden, enthält. Ebenso werden auch Wirkstoff-Kombinationen eingesetzt, die sich in ihrer Wirkung gegenseitig unterstützen und ergänzen. Als bioabbaubare Substanzen, welche für die äußere Schicht eingesetzt werden können, zählen Polyvalerolactone, Poly- ϵ -Decalactone, Polylactonsäure, Polyglycolsäure, Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide, Poly- ϵ -caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-p-dioxanone, Polyanhydride wie Polymaleinsäureanhydride, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly-b-Maleinsäure, Polycaprolactonbutylacrylate, Multiblockpolymere wie z.B. aus Oligocaprolactondiole und Oligodioxanondiole, Polyetherestermultiblockpolymere wie z.B. PEG und Polybutylenterephthalat. Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate, Polycaprolactonglycolide, Poly-g-ethylglutamat, Poly(DTH-Iminocarbonat), Poly(DTE-co-DT-carbonat), Poly(Bisphenol A-iminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate, Polytrimethylcarbonate, Polyiminocarbonat, Poly(N-vinyl)-Pyrolidon, Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan], Polyhydroxypentansäure, Polyanhydride, Polyethylenoxid-propylenoxid, weiche Polyurethane, Polyurethane mit Aminosäureresten im Backbone, Polyetherester wie das Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren Copolymere, Lipide, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, proteinbasierende Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, modifiziertes Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure, Actinsäure, modifiziertes und unmodifiziertes Fibrin und Casein, Carboxymethylsulfat, Albumin, desweiteren Hyaluronsäure, Heparansulfat, Heparin, Chondroitinsulfat, Dextran, b-Cyclodextrine, und Copolymere mit PEG und Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen, Collagen-N-Hydroxysuccinimid, Lipide, Phospholipide, Modifikationen und Copolymere und/oder Mischungen der vorgenannten Substanzen eingesetzt.

35

Die wirkstoffenthaltende Schicht bzw. Schichten wird langsam durch Blutbestandteile abgebaut, so daß der Wirkstoff entsprechend der Geschwindigkeit des Abbaus der äußeren Schicht freigesetzt wird oder sich

entsprechend seines Elutionsverhalten aus der Matrix löst. Die erste hämokompatible Schicht gewährleistet die notwendige Blutverträglichkeit des Stents, sobald die bioabbaubare Schicht degradiert worden ist. Durch diesen biologischen Abbau der äußeren Schicht und die dementsprechende
5 Wirkstofffreisetzung wird ein Anwachsen von Zellen nur für eine gewisse Zeit stark reduziert und ein gezieltes kontrolliertes Anwachsen dort ermöglicht, wo die äußere Schicht bereits weitgehend abgebaut worden ist. Der biologische Abbau der äußeren Schicht erstreckt sich vorteilhafterweise über 1 bis 36 Monate, bevorzugt aber 1-6 Monate, besonders bevorzugt 1-2 Monate. Es hat sich gezeigt,
10 daß bei derartigen Stents Restenosen verhindert oder zumindest sehr stark reduziert werden. In dieser Zeit spielen sich die wichtigen Heilungsprozesse ab. Schlussendlich bleibt die hämokompatible Schicht als athrombogene Oberfläche erhalten und maskiert die Fremdoberfläche derart, dass weiterhin keine lebensbedrohliche Reaktion eintreten kann.

15

Derartige Stents lassen sich durch ein Verfahren zur hämokompatiblen, Beschichtung von Stents herstellen, dem folgendes Prinzip zugrundeliegt :

- a. Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- b. Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht
- 20 c. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht im Tauch- oder Sprühverfahren mit mindestens einen Wirkstoff .
oder
- c. im wesentlichen vollständiges Überziehen oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht im Tauch- oder Sprühverfahren
25 mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff enthält oder/und den Wirkstoff selbst darstellt.

Das Beschichtungsprinzip bietet eine große Variationsbreite bezüglich der
30 gestellten Anforderungen an den Wirkstoff und lässt sich in verschiedene Beschichtungstypen aufteilen, die ebenfalls untereinander kombinierbar sind.

Beschichtungsprinzip I :

- a.) Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- 35 b.) Aufbringen einer hämokompatiblen Schicht;
- c.) Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination auf die hämokompatible Schicht ohne Matrix.

d.) Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination auf die hämokompatible Schicht ohne Matrix und im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der Schichten mit einem bioabbaubaren oder/und biostabilen Material zur Diffusionskontrolle.

5

Beschichtungsprinzip II :

- a.) Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- b.) Aufbringen einer hämokompatiblen Schicht;
- c.) im wesentlichen vollständiges Überziehen oder/und unvollständiges
10 Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent an die hämokompatible Schicht gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- d.) im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht
15 mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent an die Matrix gebunden oder/und adhäsiv enthält und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.

20

Beschichtungsprinzip III :

- a.) Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- b.) Aufbringen einer hämokompatiblen Schicht;
- c.) im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht
25 mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- d.) Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination kovalent an die darunterliegende Schicht gebunden oder/und adhäsiv
- e.) im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht
30 mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff, kovalent gebunden oder/und adhäsiv, enthält, Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als
35 Diffusionsbarriere

Beschichtungsprinzip IV :

- a.) Bereitstellen eines unbeschichteten Stents

- b.) Aufbringen einer hämokompatiblen Schicht;
- c.) im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens, kovalent oder/und adhäsiv, einen Wirkstoff in unterschiedlicher Konzentration je Schicht enthalten.
- 5 d.) im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent oder/und adhäsiv in unterschiedlicher Konzentration je Schicht enthalten und mindestens eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.
- 10 e.) im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff oder/und mindestens einen weiteren Wirkstoff derselben Gruppe oder aus einer anderen Gruppe mit komplementären Eigenschaften in gleicher oder unterschiedlicher Konzentrationen in kovalenter oder/und adhäsiver Form enthält.
- 15 f.) im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff oder/und mindestens einen weiteren Wirkstoff derselben Gruppe oder aus einer anderen Gruppe mit komplementären Eigenschaften in gleicher oder unterschiedlicher Konzentrationen enthalten und mindestens eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.
- 20 g.) im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoffen, kovalent oder/und adhäsiv, in gleicher oder/und unterschiedlichen Konzentrationen enthalten und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder auch nur teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere und einer diese Schicht überziehenden Wirkstoffschicht bestehend aus mindestens einem Wirkstoff, kovalent oder/und adhäsiv gebunden, ohne Träger.
- 25
- 30
- 35

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform stellt ein Stent mit einer mindestens dreilagigen Beschichtung dar, wobei die erste Schicht die Oberfläche des Stents mit der hämokompatiblen Schicht bedeckt, die zweite Schicht den Wirkstoff enthält und nicht bioabbaubar ist und mit einer dritten hämokompatiblen Schicht überzogen worden ist. Hierbel verleiht die äußere Schicht dem Stent die notwendige Blutverträglichkeit und die zweite Schicht dient als Wirkstoffreservoir. Der Wirkstoff, je nach Bedarf über eine hydrolyselabile Bindung kovalent an die Matrix gebunden oder/und der, für das Beschichtungsverfahren notwendig, in Lösungsmittel gelösten Matrix beigelegt, wird daher kontinuierlich und in geringen Konzentrationen aus der zweiten Schicht freigesetzt und diffundiert ungehindert durch die äußere hämokompatible Schicht. Auch dieser Schichtaufbau liefert das Resultat, dass der Bewuchs der Stentoberfläche mit Zellen nicht unterbunden, jedoch auf ein ideales Maß reduziert wird. Die erste Schicht bietet hierbei eine Risikominimierung für eventuelle eintretende Beschädigungen der beschichteten Stentoberfläche bei der Implantation, z. B. durch Abschürfungen durch die vorhandene Plaque oder in den Vorbereitungen z.B. beim Crimpen. Eine zweite Sicherheits-Gewährleistung ergibt sich durch die Tatsache, dass auch ein biostabiles Polymer sich im Körper durch eine mehr oder weniger langen Zeitraum abbauen wird und die Stentoberfläche zumindest teilweise freilegt. Kombinationen vor allem mit biodegradierbaren Material, wie in den Beschichtungsprinzipien beschrieben, sind hier ebenfalls möglich.

Derartige Stents lassen sich herstellen, indem man einen herkömmlichen Stent bereitstellt, auf dessen Oberfläche man eine hämokompatible erste Schicht aufbringt, eine nicht-bioabbaubare Schicht aufträgt, welche mindestens einen Wirkstoff als auch Kombinationen mit anderen Wirkstoffen aus anderen Gruppen enthält, kovalent oder/und adhäsiv gebunden, und diese Schicht im wesentlichen vollständig mit einer weiteren hämokompatiblen Schicht überzieht. Substanzen, welche für die biostabile Schicht in Frage kommen, sind alle in der Medizin verwendeten beständigen Materialien, Dazu zählen Polyacrylsäure und Polyacrylate wie Polymethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyacrylamid, Polyacrylonitrile, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide, Polycarbonate, Polycarbourethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide, Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyvinylaromaten, Polyvinylester, Polyvinylpyrrolidone, Polyoxymethylene, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyurethane, Polyolefin-Elastomere, Polyisobutylene, EPDM-Gummis, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosan, Polyethylenterephthalat, Polyvalerate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Rayon, Rayontriacetate,

Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate, Celluloseacetat-butyrate, Ethylvinylacetat-copolymere, Polysulfone, Epoxyharze, ABS-Harze, EPDM-Gummi, Silicone wie Polysiloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether, Cellulosetriacetate. Chitosan und Copolymere und/oder Mischungen derselben.

Bei Mehrschichtsystemen überdeckt die neu aufgebraute Schicht die darunterliegende Schicht im wesentlichen vollständig.

- Die erfindungsgemäßen Stents lösen sowohl das Problem der akuten Thrombose als auch das Problem der Neointimahyperplasie nach einer Stentimplantation. Zudem eignen sich die erfindungsgemäßen Stents aufgrund ihrer Beschichtung, ob als Einzelschicht oder als Mehrschichtsystem, besonders gut zur kontinuierlichen Freisetzung eines oder mehrerer antiproliferativer, immunsuppressiver und/oder Wirkstoffe. Aufgrund dieser Fähigkeit der gezielten kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung in erforderlicher Menge verhindern die erfindungsgemäß beschichteten Stents die Gefahr der Restenose fast vollständig.

Beispiele

Beispiel 1

Kovalente hämokompatible Beschichtung von Stents:

- Nicht expandierte Stents aus medizinischem Edelstahl LVM 316 wurden im Ultraschallbad 15 Minuten mit Aceton und Ethanol entfettet und bei 100°C im Trockenschrank getrocknet. Danach wurden sie für 5 Minuten in eine 2%ige Lösung von 3-Aminopropyltriethoxysilan in einem Gemisch Ethanol/Wasser (50/50 : (v/v)) getaucht und anschließend für 5 Minuten bei 100°C getrocknet. Anschließend wurden die Stents über Nacht mit demineralisiertem Wasser gewaschen.

Beispiel 2

- 3 mg desulatiertes und reacctyliertes Heparin wurden bei 4°C in 30 ml 0,1M MES-Puffer (2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure) pH 4,75 gelöst und mit 30 mg N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoethyl)carbodiimid-methyl-p-toluolsulfonat versetzt. In dieser Lösung wurden 10 Stents für 15 Stunden bei 4°C gerührt.

Anschließend wurde mit Wasser, 4M NaCl-Lösung und Wasser für je 2 Stunden gespült.

Beispiel 3 :

- 5 Bestimmung des Glucosamingehaltes der beschichteten Stents mittels HPLC
Hydrolyse : Die beschichteten Stents werden in kleine Hydrolyserohre gegeben und mit 3ml 3M HCl genau eine Minute bei Raumtemperatur stengelassen. Die Metallproben werden entfernt und die Röhrchen nach dem Verschließen 16h im Trockenschrank bei 100°C inkubiert. Danach lässt man abkühlen, es wird dreimal
10 zur Trockne eingedampft und in 1 ml entgastem und filtriertem Wasser aufgenommen und gegen einen ebenfalls hydrolysierten Standard in der HPLC vermessen:

| Stent | Fläche Probe | desulfat+reacet. Heparin [g/Probe] | Fläche [cm ²] | desulfat+reacet. Heparin [g/cm ²] | desulfat+reacet. Heparin [pmol/cm ²] |
|-------|-----------------|--|------------------------------|---|--|
| 1 | 129,021 | 2,70647E-07 | 0,74 | 3,65739E-07 | 41,92 |
| 2 | 125,615 | 2,63502E-07 | 0,74 | 3,56084E-07 | 40,82 |
| 3 | 98,244 | 1,93072E-07 | 0,74 | 2,60908E-07 | 29,91 |
| 4 | 105,455 | 2,07243E-07 | 0,74 | 2,80058E-07 | 32,10 |
| 5 | 119,061 | 2,33982E-07 | 0,74 | 3,16192E-07 | 36,24 |
| 6 | 129,202 | 2,53911E-07 | 0,74 | 3,43124E-07 | 39,33 |
| 7 | 125,766 | 2,53957E-07 | 0,74 | 3,43185E-07 | 39,34 |

15 Beispiel 4

Versuche zur Beschichtung von Oberflächen mit Tacrolimus:

Vorversuche mit Toluidinblau:

Da Tacrolimus nur schlecht chemisch nachweisbar ist, werden erste Vorversuche mit Toluidinblau (Aldrich) durchgeführt.

20

Chemikalien:

Edelstahlröhrchen LVM 316 : 2,5 cm lang, 2 mm Durchmesser

Polylaktid : Fluka, Lot. 398555/123500, HNr. 0409

Toluidinblau : Aldrich, Lot. 19,816-1, HNr. 0430

25 PBS-Puffer pH 7,4 : 14,24 g Na₂HPO₄, 2,72 g NaH₂PO₄ und 9 g NaCl

Durchführung:

Der Stent wird auf der Analysenwaage abgewogen und das Gewicht notiert. In einem kleinen Hydrolyserohr werden 0,5 g Polylaktid in 2 ml CHCl_3 gelöst. Dazu wird im Wasserbad auf ca. 65°C erwärmt. Die Lösung wird dann im Tiefkühlfach abgekühlt. Dazu werden 200 µg Toluidinblau in 200 µl CHCl_3 gegeben. In diese

- 5 Lösung wird der Stent getaucht. Nach einigen Minuten wird der Stent mit einer Pinzette aus der Lösung genommen und im Abzug solange an der Luft bewegt, bis das Lösungsmittel verdampft ist. Danach wird der Stent ein zweites mal eingetaucht. Der Stent wird nach dem Trocknen an der Luft noch für ca. 10 min an die Gefriertrocknung gehängt. Nach dem Trocknen wird der Stent erneut gewogen.
- 10 Aus der Gewichts Differenz errechnet sich die Menge des immobilisierten Polylaktids mit Toluidinblau. (Probe 1).

Dieser Versuch wird mit derselben Lösung ein weiteres Mal wiederholt (Probe 2).

Für Probe 3 wird die aus Versuch 1 (Probe 1) und Versuch 2 (Probe 2) resultierende Tauchlösung (1,93 ml) mit 0,825 mg Toluidinblau in 0,825 ml CHCl_3 und 250 mg

15 Polylaktid versetzt. Das Polylaktid wird unter Erwärmung gelöst. Dann wird ein Stent zweimal darin wie oben beschrieben getaucht.

Ergebnisse:

- Die unbehandelten Stents hatten ein Gewicht von 176,0 mg und 180,9 mg. Nach
- 20 dem Tauchen in die Polylaktidlösung wogen die Stents 200,9 und 205,2 mg.

- Die Tauchlösung enthält 500 mg Polylaktid und 200 µg Toluidinblau aus diesem Verhältnis läßt sich die gebundene Toluidinblau menge für die Proben 1 und 2 berechnen. Bei Probe 3 enthalten 2,755 ml Lösung 1 mg Toluidinblau und 638,6
- 25 mg Polylaktid (Einwaage-Verbrauch Probe 1 + 2; ca. 50 mg). Hier werden zwei Stents in einen Ansatz gegeben, um höhere Absorptionen zu erhalten. Da die Tauchlösung sehr zähflüssig war und sich dadurch eine sehr dicke Beschichtung ergab, wurde sie von 2,625 ml mit Chloroform auf 4 ml verdünnt.

- 30 Konzentrationen in der Tauchlösung:

| Probe | Volumen (ml) | c (Polylactid mg/ml) | c (Toluidinblau µg/ml) |
|-------|--------------|----------------------|------------------------|
| 1 | 2,2 | 227,3 | 90,9 |
| 2 | 2,2 | 227,3 | 90,9 |
| 3 | 2,755 | 231,8 | 363,0 |
| 4 | 4,0 | 134,5 | 212,5 |

Gewicht der Röhrchen und die daraus errechnete Beschichtung :

| Probe | Leergewicht | Gesamtgewicht | PL u. Toluidinblau | Toluidinblau |
|-------|-------------|---------------|--------------------|----------------|
| 1 | 176,0 mg | 200,9 mg | 24,9 mg | 9,96 μ g |
| 2 | 180,9 mg | 205,2 mg | 24,3 mg | 9,72 μ g |
| 3 | 317,2 mg | 410,8 mg | 93,6 mg | 135,73 μ g |
| 4 | 180,8 mg | 194,8 mg | 14,8 mg | 23,38 μ g |

5 Beispiel 5

Elutionsverhalten der Beschichtungen mit unterschiedlichen Konzentrationen:

Als Vorversuch wird ein UV-Vis Spektrum einer Toluidinblaulösung in Ethanol aufgenommen ($C = 0,1$ mg/ml) und das Absorptionsmaximum bestimmt. Die Toluidinblaukonzentration in der Lösung wird beim Absorptionsmaximum von 627 nm bestimmt. Dazu wird vorher eine Eichkurve erstellt.

Ein Stent wird in ein Becherglas mit 25 ml physiologischer Kochsalzlösung in einem Phosphatpuffer pH 7,4 (14,24 g NaH_2PO_4 , 2,72 g K_2HPO_4 und 9 g NaCl) gehängt und vorsichtig bei Raumtemperatur gerührt. Nach 0,5, 1, 2, 3, 6, 24, 48 und 120 Stunden wird jeweils eine Probe von 3 ml entnommen, spektroskopisch vermessen und in den Ansatz zurückgegeben.

| Zeit/h | Abs. P1 | c (ng/ml) | Abs. P2 | c (ng/ml) | Abs. P3 | c (ng/ml) | Abs. P4 | c (ng/ml) |
|--------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
| 0 | 0,0002 | 0 | -0,0002 | 0 | 0,0036 | 0 | 0,0063 | 0 |
| 0,5 | -0,0011 | 0 | 0,0011 | 6,4 | 0,0095 | 29,2 | 0,0125 | 30,7 |
| 1 | 0,0003 | 0,5 | 0,0014 | 7,9 | 0,0164 | 63,3 | 0,0121 | 28,7 |
| 2 | 0,0007 | 2,5 | 0,0008 | 5,0 | 0,0256 | 108,9 | 0,0131 | 33,7 |
| 3 | -0,0004 | 0 | 0,0006 | 4,0 | 0,0294 | 127,7 | 0,0136 | 36,1 |
| 6 | 0,0013 | 5,4 | 0,0015 | 8,4 | 0,0333 | 147,0 | 0,0142 | 39,1 |
| 24 | 0,0017 | 7,4 | 0,0020 | 10,8 | 0,0527 | 246,0 | 0,0239 | 176 |
| 48/96 | 0,0024 | 10,9 | 0,0033 | 17,3 | 0,1096 | 524,8 | 0,0147 | 41,6 |
| 120 | 0,0017 | 7,4 | 0,0038 | 19,8 | 0,1110 | 531,7 | 0,0161 | 48,5 |

Absorption der Proben nach unterschiedlichen Zeiten. Zur Berechnung der Konzentration wird die K vettendifferenz (Abs. bei $T = 0$) vom Meßwert abgezogen.

- Nach 12 bzw. 13 Tagen wurde der Versuch abgebrochen. Auf allen Stents war nach Ablauf des Versuches noch eine Beschichtung vorhanden. Zur Bestimmung der in Lösung gegangenen Toluidinblau- bzw. Polylaktidmengen wurden die Stents mit Wasser und Ethanol gespült und danach für 1 h an die Gefriertrocknung gehängt, um sie dann zu wiegen.

| P. | Endgew. | Anfangsgew. | PL + Tb | gel. PL + Tb | gelöst Tolb. | Rest. Tolb. |
|----|---------|-------------|---------|--------------|--------------|-------------|
| 1 | 196,5 | 200,9 mg | 24,9 mg | 4,4 mg | 1,76 µg | 8,2 µg |
| 2 | 199,4 | 205,2 | 24,3 mg | 5,8 mg | 2,32 µg | 3,48 µg |
| 3 | 385,4 | 410,8 | 93,6 mg | 25,4 mg | 36,83 µg | 98,8 µg |
| 4 | 191,3 | 194,8 | 14,8 mg | 3,5 mg | 5,52 µg | 17,86 µg |

- Bei Konzentrationen von 90 µg Toluidinblau pro ml Tauchlösung sind die freigesetzten Mengen Toluidinblau so gering, daß die Absorptionen an der Meßgrenze des Spektrometers liegen. Bei einer Konzentration von 200 µg/ml liegen die Werte nach wenigen Stunden im meßbaren Bereich. Es empfiehlt sich für die Messung zwei Proben in ein Becherglas (Elutionsgefäß) zu geben, um höhere Absorptionen zu erhalten. Bei der höchsten Polylaktid/Toluidinblaukonzentration scheint sich ein Sättigungseffekt einzustellen. Während die Elutionsrate bei den dünneren Proben nahezu linear verläuft. Auf allen Stents ist nach mehreren Tagen die Beschichtung noch immer zu erkennen.

- Nach ca. 2 Wochen war im Mittel etwa 1/4 - 1/5 des gebundenen Toluidinblau in Lösung gegangen. Daraus folgt, daß die Proben noch ca. weitere 8 bis 10 Wochen Toluidinblau eluiert hätten.

- Die Tauchlösung darf nicht zu dick sein und sollte gekühlt werden, damit das Chloroform beim Herausziehen der Proben nicht zu schnell verdampft, da sonst die Dicke der Beschichtung zu groß und zu ungleichmäßig wird. Hier scheint die Polylaktidkonzentration in Probe 4 ausreichend (134 mg/ml). Zumal bei höheren Konzentrationen die Lösung extrem viskos wird und sich das Polylaktid nur sehr schwer lösen läßt.

Beispiel 6

- Beschichtung der Stents nach dem Sprühverfahren

Die nach Beispiel 1 und Beispiel 2 vorbereiteten nicht expandierten Stents werden

gewogen und horizontal auf eine dünne Metallstange ($d = 0,2\text{mm}$) gehängt, die auf die Rotationsachse der Rotations- und Vorschubanlage gesteckt ist und mit 28 U/min rotiert. Die Stents werden so aufgebracht, dass die Innenseite des Stents die Stange nicht berührt. Bei einer Vorschubamplitude von 2,2 cm und einer Vorschubgeschwindigkeit von 4 cm/s und einem Abstand von 6 cm zwischen Stent und Düse wird der Stent mit der jeweiligen Sprühlösung besprüht. Nach dem Trocknen (ca 15 min) bei Raumtemperatur und folgend im Abzug über Nacht wird erneut gewogen.

10

Beispiel 7

Beschichtung der Stents mit reiner Matrix

Herstellung der Sprühlösung :

176 mg Polylaktid wird eingewogen und mit Chloroform auf 20 g aufgefüllt.

Die Stents werden mit je 3 ml der Sprühlösung besprüht vor und nach dem Sprühen gewogen und die sich ergebende Schichtdicke durch Vermessung unter dem Mikroskop bei 100facher Vergrößerung ermittelt.

| Stent Nr. | Vor Beschichtung | Nach Beschichtung | Masse Beschichtung | Schichtdicke |
|-----------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | 0,0193 g | 0,0205 g | 1,2 mg | 10,4 μm |
| 2 | 0,0193 g | 0,0205 g | 1,2 mg | 10,4 μm |
| 3 | 0,0204 g | 0,0216 g | 1,2 mg | 10,4 μm |
| 4 | 0,0206 g | 0,0217 g | 1,1 mg | 10,4 μm |

20 **Beispiel 8 (Figur 1)**

Beschichtung der Stents mit reinem Wirkstoff

Herstellung der Sprühlösung : 44 mg Taxol werden in 6g Chloroform gelöst.

Die Stents werden vor und nach dem Sprühen gewogen.

| Stent Nr. | Vor Beschichtung | Nach Beschichtung | Masse Beschichtung |
|-----------|------------------|-------------------|--------------------|
| 1 | 0,0194 g | 0,0197 g | 0,30 mg |

25

Beispiel 9

Ermittlung des Elutionsverhaltens in PBS-Puffer

Je ein Stent wird in einem genügend kleinen Gefäß mit 2 ml PBS-Puffer versetzt, mit Parafilm verschlossen und im Trockenschrank bei 37°C inkubiert. Nach Ablauf der gewählten Zeitintervalle wird jeweils der Überstand abpipettiert und dessen UV-Absorption bei 306 nm gemessen.

5

Beispiel 10

Beschichtung der hämokompatibel ausgerüsteten Stents mit wirkstoffbeladener Matrix (Figur 4)

- 10 Sprühlösung : Polylaktid RG502/Taxol – Lösung wird aus 145,2 mg Polylaktid und 48,4 mg Taxol auf 22 g mit Chloroform aufgefüllt.

| Stent | Sprüh- lösung | Gewicht vorh (g) | Gewicht nachher(g) | Masse Beschich | Masse Wirkstoff | Wirkstoff $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ | Schicht dicke |
|-------|------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|--|--------------------|
| 1 | 0,8 ml | 0,02180 | 0,02215 | 0,35 mg | 146 μg | 1,97 | 7,9 μm |
| 2 | 0,8 ml | 0,02105 | 0,02142 | 0,37 mg | 154 μg | 2,08 | 6,7 μm |
| 3 | 0,8 ml | 0,02247 | 0,02285 | 0,38 mg | 158 μg | 2,14 | 9,8 μm |
| 4 | 0,8 ml | 0,02395 | 0,02432 | 0,37 mg | 154 μg | 2,08 | 11,0 μm |
| 5 | 0,8 ml | 0,02247 | 0,02286 | 0,39 mg | 163 μg | 2,20 | 9,1 μm |
| 6 | 0,8 ml | 0,02442 | 0,02482 | 0,40 mg | 167 μg | 2,26 | 12,2 μm |

Beispiel 11

- 15 Beschichtung der Stents mit wirkstoffbeladener Matrix und Wirkstoff als Topcoat (Figur 5)

Basiscoat : 19,8 mg Polylaktid und 6,6 mg Taxol werden mit Chloroform auf 3 g aufgefüllt

Topcoat : 8,8 mg Taxol werden mit Chloroform auf 2 g aufgefüllt.

20

| Stent | Sprüh- Lösung | Gewicht vorh (g) | Gewicht nachher(g) | Masse Beschich | Masse Wirkstoff | Wirkstoff $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ | Schicht dicke |
|-------|------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|--|--------------------|
| 1 | 0,85 ml | 0,0235 | 0,0238 | 0,30 mg | 131 μg | 1,56 | 9,7 μm |
| 2 | 0,85 ml | 0,0260 | 0,0264 | 0,40 mg | 175 μg | 2,09 | 10,1 μm |

Beispiel 12

Beschichtung der Stents mit einen hydrophilen Wirkstoff enthaltenen Polylactid und einer wirkstofffreier Matrix als Topcoat (Figur 6)

25

Sprühlösungen

Basiscoat : 22 mg Polylaktid und 22 mg hydrophiler Wirkstoff werden eingewogen und mit Chloroform auf 5 g aufgefüllt.

Topcoat : 22 mg Polylaktid und 22 mg Polystyrol werden eingewogen und mit

5 Chloroform auf 5 g aufgefüllt.

| Sprühlösung | Vor Beschichtung | Nach Beschichtung | Masse Beschichtung | Masse Wirkstoff |
|-------------|------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| 0,85 ml | 0,0135 g | 0,0143 g | 0,8 mg | 200 µg |

Beispiel 13

10 Hämokompatibilität der verwendeten Matrix

4 Coronarstents : 2 unbehandelt, 2 beschichtet, nicht sterilisiert

Kennzeichnung : K3, K4 sind beschichtet

K5, K6 sind unbehandelt

Es werden folgende Messparameter bestimmt :

15 Blutbild

Plättchenfaktor 4 (PF4)

Complementfaktor 5a (C5a)

Thrombin-Antithrombin (TAT)

20 Versuchsdurchführung :

Spenderblut wird in 1,5 U/ml Heparin aufgenommen. Die Stents werden in PVC-Schläuche (I.D. 3,5 mm, L=95cm) eingeführt und mittels Ballonkatheter fixiert. Die 4 Schläuche (K3-K6) und zwei Leerschläuche (L1, L2) werden mit jeweils 7,5 ml

25 isoton. Kochsalzlösung gefüllt und 15 Minuten mit 5 U/min bei 37°C im Chandler-Loop rotiert. Die vollständig entleerten Schläuche werden mit heparinisiertem Spenderblut (7,5 ml) vorsichtig befüllt und 60 Min. bei 5 U/min rotiert.

Entsprechend den Antikoagulantien werden Proben in Monovetten bzw.

Probengefäßen entnommen (PF4 -CTAD, TAT-Citrat, C5a-EDTA, BB-EDTA) und weiterverarbeitet.

30

Ergebnisse (Siehe Figur 8-10)

Die Bestimmung der Thrombocytenzahl zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den leeren Kontrollschläuchen, den beschichteten und unbeschichteten Stents. Der freigesetzte PF4 liegt bei beschichteten und unbeschichteten

35 Schläuchen auf gleichem Niveau, Die Bestimmung des aktivierten

Komplementfaktors 5 (C5a) zeigt bei den beschichteten Stents eine geringere Aktivierung als bei den unbeschichteten Stents. Die Messung der TAT-Werte steht aus organisatorischen Gründen noch aus, Diese Proben werden bei -80°C gelagert.

5

Beispiel 14

Ermittlung der Restenoserate im Tierversuch (Figur 10)

Jungschweine im Alter von 6-8 Monaten wurden je mit 4 Stents ausgestattet.

10

Es wurde ein unbehandelter Stent mit einem Polyacrylsäure beschichteten Stent

und mit 2 kovalent an die Stentoberfläche gebundene hämokompatible

Substanzen verglichen. Bei der einen Substanz handelt es sich um ein semi-

synthetisches Heparinderivat, die andere Substanz ist die der

Erythrocytenoberfläche entnommenen Oligo- und Polysaccharide der Glycocalix.

Nach 4 Wochen werden die Tiere euthanasiert und die Restenosis-Rate

15

bestimmt.

Figurenbeschreibung

20

Figur 1: Elutionsdiagramm von Paclitaxel vom Stent (ohne Trägermaterial)

Figur 2 : Elutionsdiagramm von Paclitaxel eingebettet in Matrix

25

Figur 3 : Elutionsdiagramm von Paclitaxel eingebettet in Matrix und einer die Basisbeschichtung vollständig überziehender Schicht aus reinem Paclitaxel

30

Figur 4 : Elutionsdiagramm eines hydrophilen Wirkstoffes, eingelagert in der Matrix, und einem darüberliegenden, die Basisbeschichtung vollständig überziehendem Polymer (Topcoat) zur Diffusionskontrolle

Figur 5 : Elutionsdiagramm von Colchicin aus Matrix

35

Figur 6 : Elutionsdiagramm von Simvastatin aus Matrix

Figur 7 : Elutionsdiagramm eines Statins aus der Matrix mit Polystyrol als die Basisbeschichtung vollständig überziehende Diffusionskontrolle

Figur 8 : Aufnahme eines polymerbeschichteten Stents. Zur Kenntlichmachung der Beschichtung ist diese an einer Stelle aufgekratzt und es ist darunter deutlich die Oberfläche des Struts zu sehen.

5

Figur 9 : Vergleich der Thrombocytenzahl im Blut nach Chandler-Loop Zwischen beschichtetem (coated) und unbeschichtetem Stent (non coated) in Bezug zum Leerschlauch (Control), zur Plättchenzahl frisch entnommenen Blutes (Donor) und nach Lagerung von 60 Min in der Spritze (Syringe 60')

10

Figur 10 : Vergleich des Plättchenfaktor 4-Gehaltes im frisch entnommenen Blut (Donor), im Leerschlauch (Control) nach 60 Minuten und unbeschichteten Stents (non coated) mit beschichtetem Stent (coated)

15

Figur 11 : Vergleichendes Diagramm zum aktivierter Complementfaktor C5a im frisch entnommenen Blut (Donor), im Leerschlauch (Control) nach 60 Minuten und unbeschichteten Stents (non coated) mit beschichtetem Stent (coated)

20

Figur 12 : Bildliche Darstellung der Restenose-Rate von mit vollständig desulfatiertem und N-reacetyliertem Heparin kovalent beschichteten Stents und mit Oligo- und Polysacchariden der Erythrocytenglycocalix beschichteten Stents im Vergleich zum unbeschichteten Stent und mit Polyacrylsäure beschichteten Stents (nach 4 Wochen Implantationszeit im Schwein)

25

Patentansprüche

1. Stent, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent mit einer hämokompatiblen Schicht überzogen ist und mit mindestens einer zweiten, darüberliegenden Schicht, welche mindestens einen antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antithrombotischen Wirkstoff kovalent und/oder adhäsiv enthält.
2. Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen ausgewählt werden, welche
 - Sirolimus (Rapamycin), Everolimus, Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Dunaimycin, Ascomycin, Bafilomycin, Erythromycin, Midecamycin, Josamycin, Concanamycin, Clarithromycin, Troleandomycin, Folimycin, Cerivastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Etobosid, Teniposid, Nimustin, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Estramustin, Melphalan, Ifosfamid, Trepfosfamid, Chlorambucil, Bendamustin, Dacarbazin, Busulfan, Procarbazin, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Daunorubicin, Doxorubicin, Aclarubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Idarubicin, Bleomycin, Mitomycin, Dactinomycin, Methotrexat, Fludarabin, Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Cladribin, Mercaptopurin, Thioguanin, Cytarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Capecitabin, Docetaxel, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Amsacrin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Aldesleukin, Tretinoin, Asparaginase, Pegasparase, Anastrozol, Exemestan, Letrozol, Formestan, Aminoglutethemid, Adriamycin, Azithromycin, Spiramycin, Cepharantin, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Epothilone A und B, Mitoxanthrone, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, b-myc-Antisense, Betulinsäure, Camptothecin, Lapachol, β -Lapachon, Podophyllotoxin, Betulin, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon α -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Filgrastim, Macrogol, Dacarbazin, Basiliximab, Daclizumab, Selectin (Cytokinantagonist), CETP-Inhibitor, Cadherine, Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NFkB, Angiopeptin, Ciprofloxacin, Camptothecin, Fluroblastin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF-Antagonisten, Probucol, Prostaglandine, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scopolectin, Colchicin, NO-Donoren wie Pentaerythryltetranitrat und Syndnoeimine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen,

Staurosporin, β -Estradiol, α -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Fosfestrol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrphostine),
5 Cyclosporin A, Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- α -Hydroxy-Paclitaxel, Baccatin, Taxotere u.a., synthetisch hergestellte als auch aus nativen Quellen gewonnene macrocyclische Oligomere des Kohlensuboxids (MCS) und seine Derivate, Mofebutazon, Acemetacin, Diclofenac, Lonazolac, Dapson, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Lidocain, Ketoprofen,
10 Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Chloroquinphosphat, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Auranofin, Natriumaurothiomalat, Oxaceprol, Celecoxib, β -Sitosterin, Ademetonin, Myrtecain, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, Benzocain, Aescin, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocine, Nocadazole, S 100 Protein,
15 Bacitracin, Vitronectin-Rezeptor Antagonisten, Azelastin, Guanidylcyclase-Stimulator Gewebsinhibitor der Metallproteinase-1 und 2, freie Nukleinsäuren, Nukleinsäuren in Virenüberträger inkorporiert, DNA- und RNA-Fragmente, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-2, Antisense Oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1, Wirkstoffe
20 aus der Gruppe der Antibiotika wie Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefotixin Tobramycin, Gentamycin, Penicilline wie Dicloxacillin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Antithrombotika wie Argatroban, Aspirin, Abciximab, synthetisches Antithrombin, Bivalirudin, Coumadin, Enoxoparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembranrezeptor, Faktor X_a-Inhibitor
25 Antikörper, Heparin, Hirudin, r-Hirudin, PPACK, Protamin, Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren wie Dipyramidol, Trepidil, Nitroprusside, PDGF-Antagonisten wie Triazolopyrimidin und Seramin, ACE-Inhibitoren wie Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril,
30 Losartan, Thioproteaseinhibitoren, Prostacyclin, Vapiprost, Interferon α , β und γ , Histaminantagonisten, Serotoninblocker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren wie p65 NF-kB oder Bcl-xL-Antisense-Oligonukleotiden, Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol Tranilast, Molsidomin, Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Boswellinsäuren
35 und ihre Derivate, Leflunomid, Anakinra, Etanercept, Sulfasalazin, Etoposid, Dicloxacillin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procainimid, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotalol, Amidoron, natürliche und synthetisch hergestellte Steroide wie Bryophyllin

A, Inotodiol, Maquirosid A, Ghalakinosid, Mansonin, Streblosid, Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason, nichtsteroidale Substanzen (NSAIDS) wie Fenopofen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin, Antimykotika wie Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin, des weiteren natürliche Terpenoide wie Hippocaesculin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Bruceanole A,B und C, Bruceantinoside C, Yadanioside N, und P, Isodeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A,B,C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Zeorin, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-alpha-Seneciolyloxychaparrin, Taxamairin A und B, Regeniol, Triptolid, des weiteren Cymarin, Apocymarin, Aristolochsäure, Anopterin, Hydroxyanopterin, Anemonin, Protoanemonin, Berberin, Cheliburinchlorid, Cictoxin, Sinococulin, Bombrestatin A und B, Cudraiso flavon A, Curcumin, Dihydronitidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxypregnadien 3,20-dion, Bilobol, Ginkgol, Ginkgolsäure, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol, Glykosid 1a, Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoridicin, Margetin, Pancratistatin, Liriodenin, Bisparthenolidin, Oxoushinsunin, Aristolactam-All, Bisparthenolidin, Periplocosid A, Ghalakinosid, Ursolsäure, Deoxypsorospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblosid, Akagerin, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarensin, Berberin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylariciresinol, Syringaresinol, Umbelliferon, Afromoson, Acetylvismion B, Desacetylvismion A, Vismion A und B enthalten.

3. Stent gemäß den vorangehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, dass der antiproliferative, antiinflammatorische und/oder antithrombotische Wirkstoff in einer pharmazeutisch aktiven Konzentration von 0,001-10 mg pro cm² Stentoberfläche enthalten ist.

4. Stent gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die hämokompatible Schicht aus Heparin nativen Ursprungs als auch regioselektiv hergestellter Derivate unterschiedlicher Sulfatierungsgrade und Acetylierungsgrade im Molekulargewichtsbereich von des für die antithrombotische Wirkung verantwortlichen Pentasaccharides bis zum Standardmolekulargewicht des käuflichen Heparins von ca. 13kD, Heparansulfate und seine Derivate, Oligo- und Polysaccharide der Erythrocytenglycolcalix, Oligosaccharide, Polysaccharide, vollständig desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, N-carboxymethyliertes und/oder partiell N-acetyliertes Chitosan, Polyacrylsäure, Polyetheretherketone, Polyvinylpyrrolidon, und/oder Polyethylenglykol oder aus Mischungen dieser Substanzen besteht.
5. Stent gemäß Anspruch 4, wobei die hämokompatible Schicht adhäsiv oder bevorzugt kovalent an die Stentoberfläche gebunden ist.
6. Stent gemäß den vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung aus zwei oder mehr Schichten besteht, wobei die erste Schicht direkt auf die Stentoberfläche aufgebracht wird.
7. Stent gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Schicht aus einer hämokompatiblen Schicht besteht, welche im wesentlichen vollständig und/oder unvollständig durch eine bioabbaubare und/oder biostabile Schicht überzogen ist, welche mindestens einen Wirkstoff gemäß Anspruch 2 in kovalent gebundener Form oder/und adhäsiv enthält.
8. Als bioabbaubare Substanzen werden Polyvalerolactone, Poly- ϵ -Decalactone, Polylactonsäure, Polyglycolsäure Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide, Poly- ϵ -caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-para-dioxanone, Polyanhydride wie Polymaleinsäure-anhydride, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly-b-Maleinsäure Polycaprolactonbutylacrylate, Multiblockpolymere wie z.B. aus Oligocaprolactondiole und Oligodioxanondiole, Polyetherestermultiblockpolymere wie z.B. PEG und

- Poly(butylenterephthalat, Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethyl-
 carbonate Polycaprolacton-glycolide, Poly(g-ethylglutamat), Poly(DTH-
 Iminocarbonat), Poly(DTE-co-DT-carbonat), Poly(Bisphenol A-
 iminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycol-säuretrimethyl-carbonate,
 5 Polytrimethylcarbonate Polyiminocarbonat, Poly(N-vinyl)-Pyrolidon,
 Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester,
 Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan] Polyhydroxypentan-
 säure, Polyanhydride, Polyethylenoxid-propylenoxid, weiche Polyurethane,
 Polyurethane mit Aminosäurereste im Backbone, Polyetherester wie das
 10 Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren
 Copolymere, Lipide, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, protein-
 basierende Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren,
 Zein, modifiziertes Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure, Actinsäure,
 modifiziertes und unmodifiziertes Fibrin und Casein, Carboxymethylsulfat,
 15 Albumin, desweiteren Hyaluronsäure, Heparansulfat, Heparin,
 Chondroitinsulfat, Dextran, b-Cyclodextrine, und Copolymere mit PEG und
 Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen Collagen-
 N-Hydroxysuccinimid, Lipide, Phospholipide, Modifikationen und
 Copolymere und/oder Mischungen der vorgenannten Substanzen
 20 eingesetzt.
9. Als biostabile Substanzen werden Polyacrylsäure und Polyacrylate wie
 Polymethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyacrylamid,
 Polyacrylonitrile, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide,
 25 Polycarbonate, Polycarbourethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide,
 Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyisobutylene,
 Polyvinylaromaten, Polyvinylester, Polyvinylpyrrolidone, Polyoxymethylene,
 Polytetramethylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen,
 Polyurethane, Polyetherurethane Silicon-Polyetherurethane, Silicon-
 30 Polyurethane, Silicon-Polycarbonat-Urethane, Polyolefin-Elastomere,
 Polyisobutylene, EPDM-Gummi, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosan,
 Polyaryletheretherketone, Polyetheretherketone, Polyethylenterephthalat,
 Polyvalerate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Rayon, Rayontriacetate,
 Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate,
 35 Celluloseacetatbutyrate, Ethylvinylacetat-copolymere, Polysulfone,
 Epoxyharze, ABS-Harze, EPDM-Gummi, Silicone wie Polysiloxane,
 Polydimethylsiloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether,

Cellulosetriacetate, Chitosan und Copolymere und/oder Mischungen derselben eingesetzt.

- 5 10. Stent gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Schicht aus einer mindestens einen Wirkstoff gemäß Anspruch 2, in kovalent gebundenener Form oder/und adhäsiv, enthaltenden nicht-bioabbaubaren Schicht besteht, welche im wesentlichen vollständig mit einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht überzogen ist.
- 10 11. Verfahren zur hämokompatiblen, antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Beschichtung von Stents gekennzeichnet durch die Schritte:
- 15 a. Bereitstellen eines unbeschichteten Stents;
- b. Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht
- 20 c. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht im Tauch- oder Sprühverfahren mit mindestens einem Wirkstoff oder/und durch kovalente Kopplung des Wirkstoffes an die darunterliegende Schicht oder
- 25 c. im wesentlichen vollständiges Überziehen oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht im Tauch- oder Sprühverfahren mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent in der Matrix gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- 30 12. Verfahren zur hämokompatiblen, antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Beschichtung von Stents gekennzeichnet durch die Schritte:
- 35 a. Bereitstellen eines unbeschichteten Stents;
- b. Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht;
- c. im wesentlichen vollständiges Überziehen oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- d. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen

Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff, kovalent gebunden oder/und adhäsiv, enthält und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.

5

13. Verfahren zur hämokompatiblen, antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Beschichtung von Stents gekennzeichnet durch die Schritte :

10

- a. Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- b. Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht;
- c. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- d. Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination, kovalent oder/und adhäsiv an die darunterliegende Schicht gebunden
- e. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält,
- f. Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination kovalent gebunden oder/und adhäsiv und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.

15

20

25

14. Verfahren zur hämokompatiblen, antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Beschichtung von Stents gekennzeichnet durch die Schritte :

30

- a. Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- b. Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht;
- c. im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv in unterschiedlicher Konzentration je Schicht enthalten.

35

- 5 d. im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv in unterschiedlicher Konzentration je Schicht enthalten und mindestens eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.
- 10 e. im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff oder/und mindestens einen weiteren Wirkstoff derselben Gruppe oder aus einer anderen Gruppe mit komplementären Eigenschaften in gleicher oder unterschiedlicher Konzentrationen kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- 15 f. im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff oder/und mindestens einen weiteren Wirkstoff derselben Gruppe oder aus einer anderen Gruppe mit komplementären Eigenschaften in gleicher oder unterschiedlicher Konzentrationen kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthalten und mindestens eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.
- 20 g. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff in gleicher oder/und unterschiedlichen Konzentrationen kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthalten und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder auch nur teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere und einer diese Schicht überziehenden Wirkstoffschicht bestehend aus mindestens einem Wirkstoff kovalent an die darunterliegende Matrix gebunden oder/und adhäsiv ohne Träger.
- 25
- 30
- 35

15. Verfahren zur hämokompatiblen, antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Beschichtung von Stents gekennzeichnet durch die Schritte :
- 5 a.) Bereitstellen eines unbeschichteten Stents;
- b.) Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht;
- 10 c) Aufbringen einer nicht-bioabbaubaren Schicht, welche mindestens einen antiproliferativen, antiinflammatorischen oder/und antithrombotischen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält;
- d) im wesentlichen vollständiges Überziehen der nicht-bioabbaubaren Schicht mit einer hämokompatiblen Schicht.
- 15 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 – 15, dadurch gekennzeichnet, daß die hämokompatiblen Schichten Heparin nativen Ursprungs als auch regioselektiv hergestellter Derivate unterschiedlicher Sulfatierungsgrade und Acteylierungsgrade im Molekulargewichtsbereich von des für die antithrombotische Wirkung verantwortlichen Pentasaccharides bis zum
- 20 Standardmolekulargewicht des käuflichen Heparins von ca. 13kD, Heparansulfate und seine Derivate, Oligo- und Polysaccharide der Erythrocytenglycolcalix, Oligosaccharide, Polysaccharide, vollständig desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, N-carboxymethyliertes und/oder partiell N-acetyliertes Chitosan, Polyacrylsäure, Polyvinylpyrrolidon, und/oder
- 25 Polyetheretherketon, Polyethylenglykol oder aus Mischungen dieser Substanzen besteht.
- 30 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 – 16, dadurch gekennzeichnet, dass die hämokompatible erste Schicht bevorzugt kovalent an den Stent gebunden ist, die nicht-bioabbaubare Schicht die erste Schicht vollständig oder unvollständig überzieht und die dritte hämokompatible Schicht bevorzugt kovalent an die zweite Schicht gebunden ist.
- 35 18. Stents, erhältlich nach einem Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 10 – 17.
19. Verwendung der Stents gemäß einem der vorangehenden Ansprüche zur Verhinderung oder zumindest starken Reduzierung der Restenose.

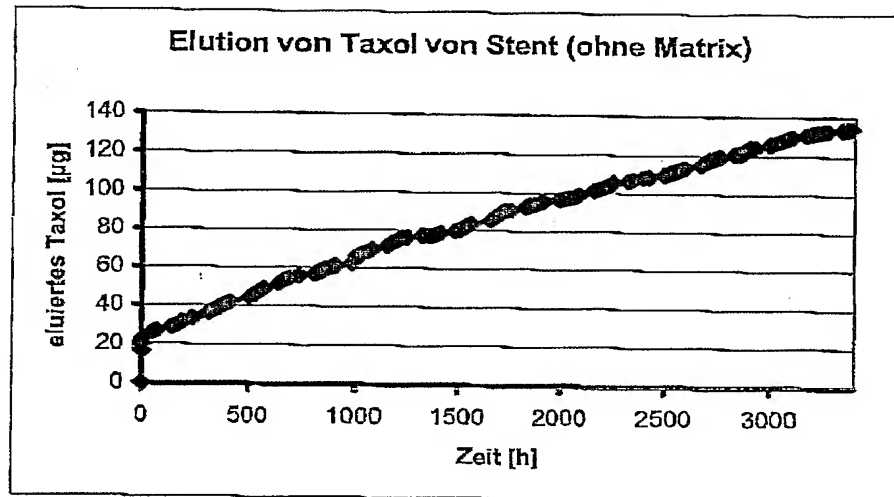
20. Verwendung der Stents nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche zur kontinuierlichen Freisetzung mindestens eines antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antithrombotischen Wirkstoffs.

5

21. Verwendung gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem eingesetzten Wirkstoff oder den Wirkstoffen um Wirkstoffe gemäß Anspruch 2 handelt.

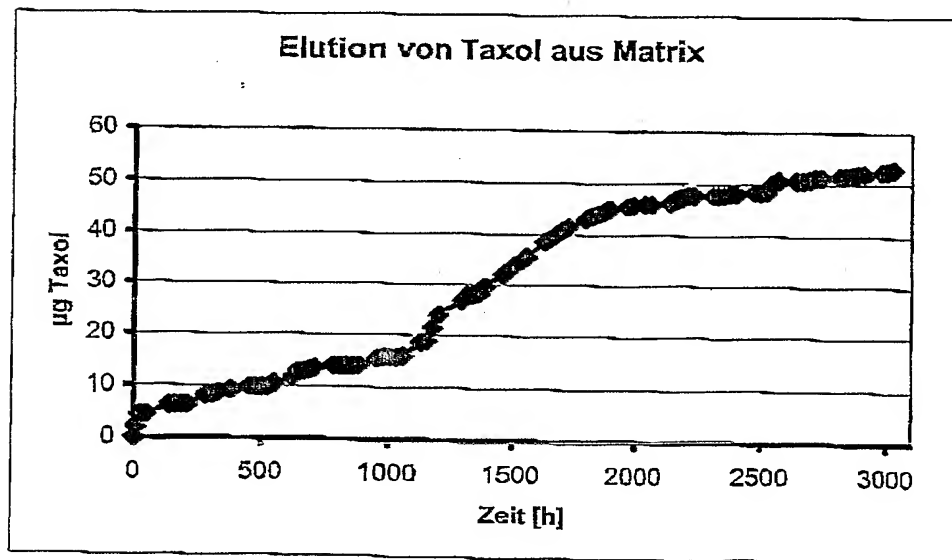
10

Figuren



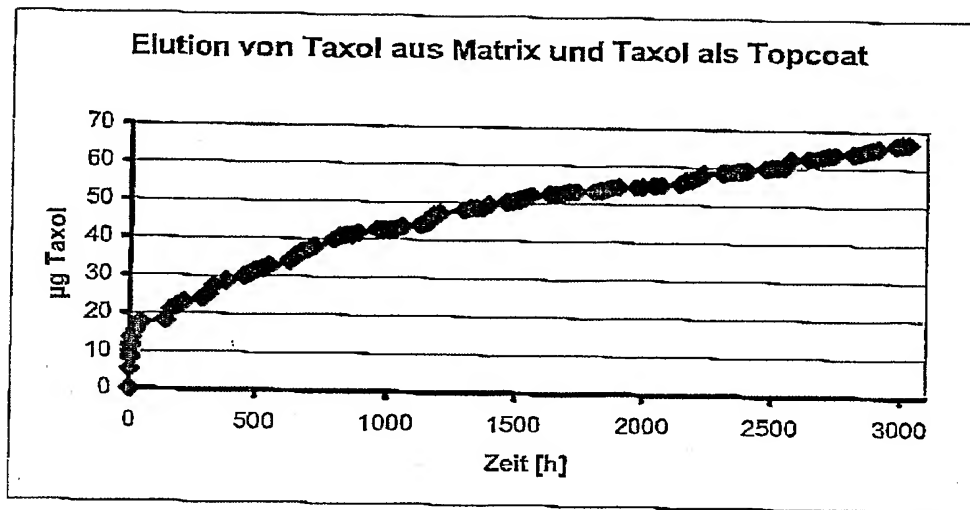
5

Figur 1

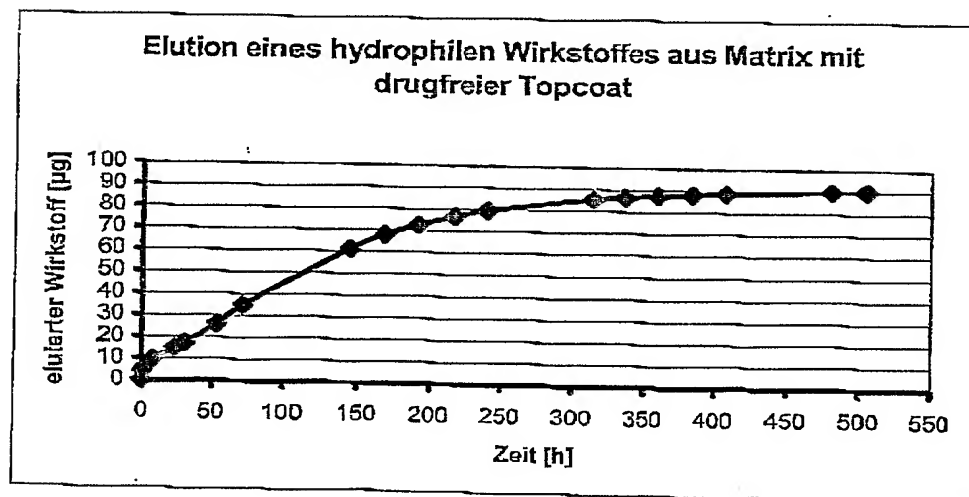


10

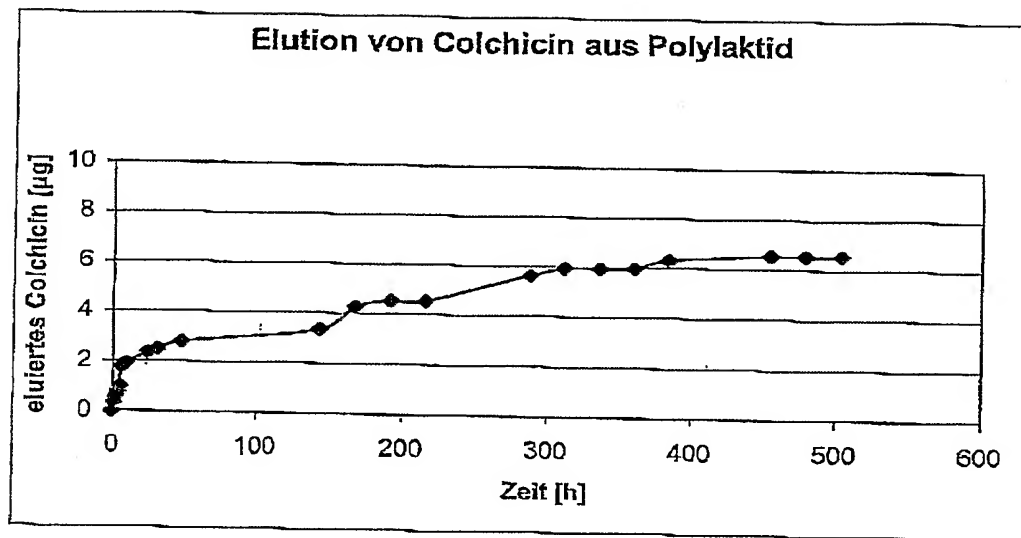
Figur 2



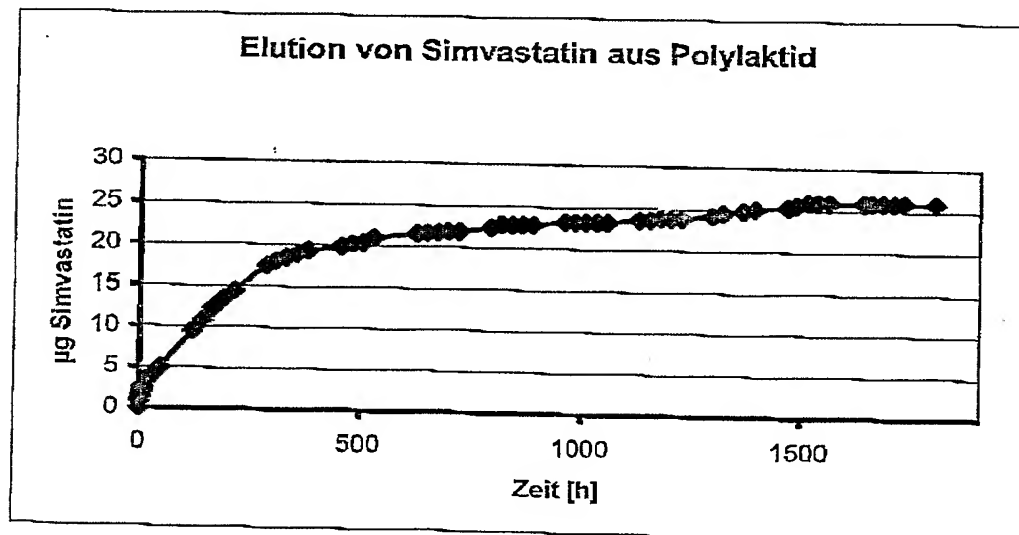
Figur 3



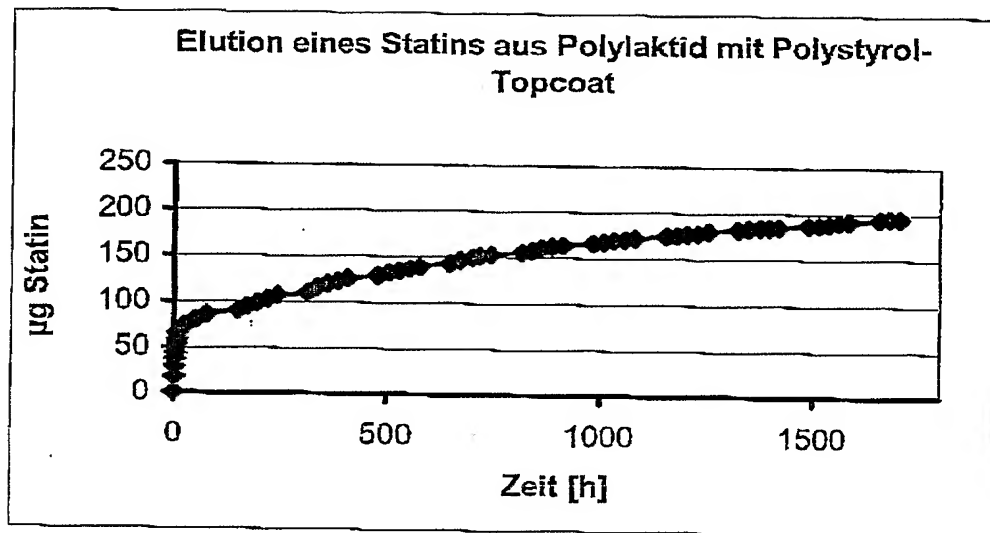
Figur 4



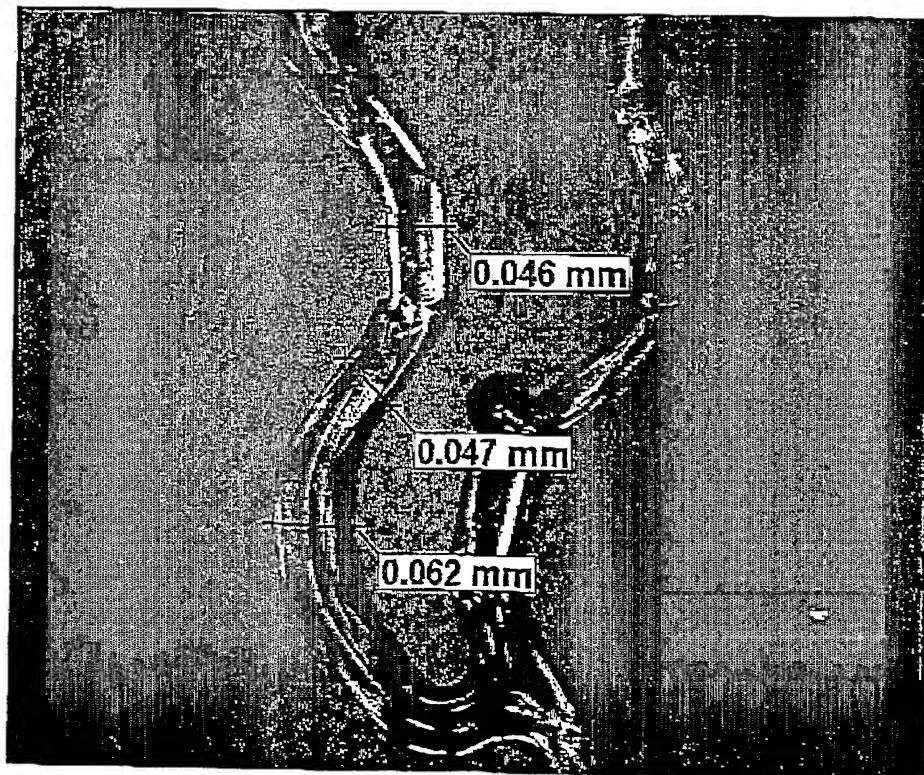
Figur 5



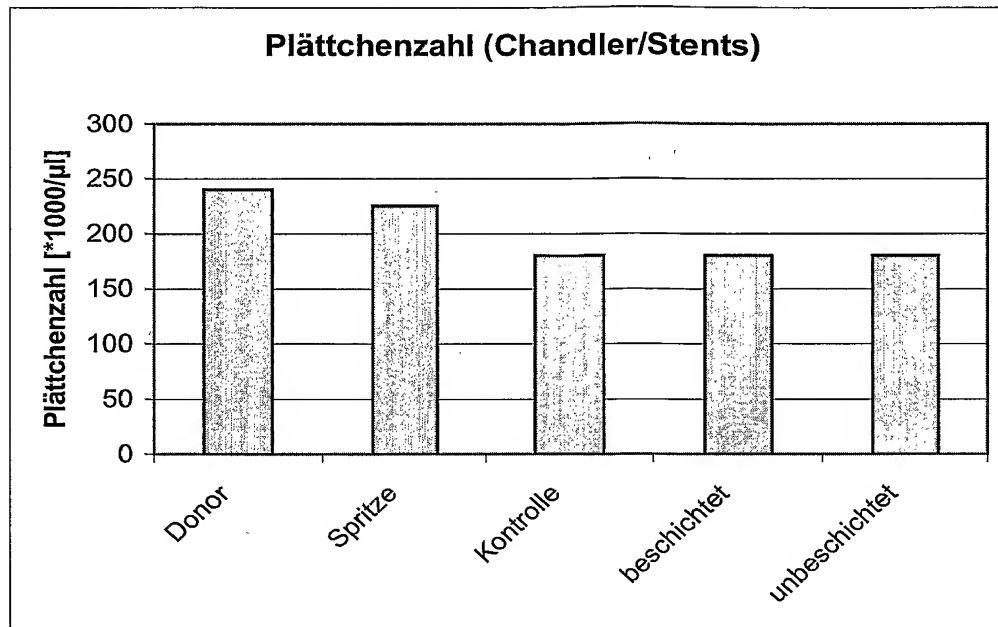
Figur 6



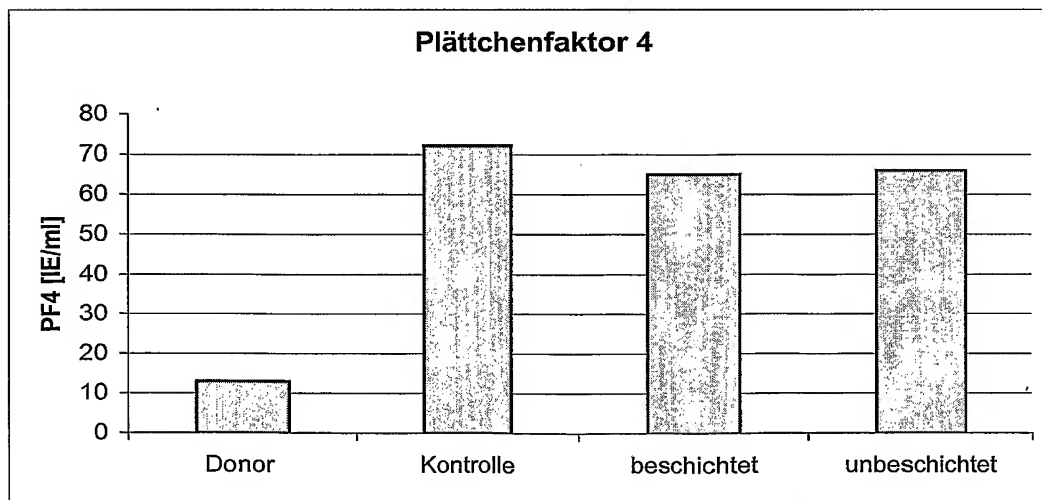
Figur 7



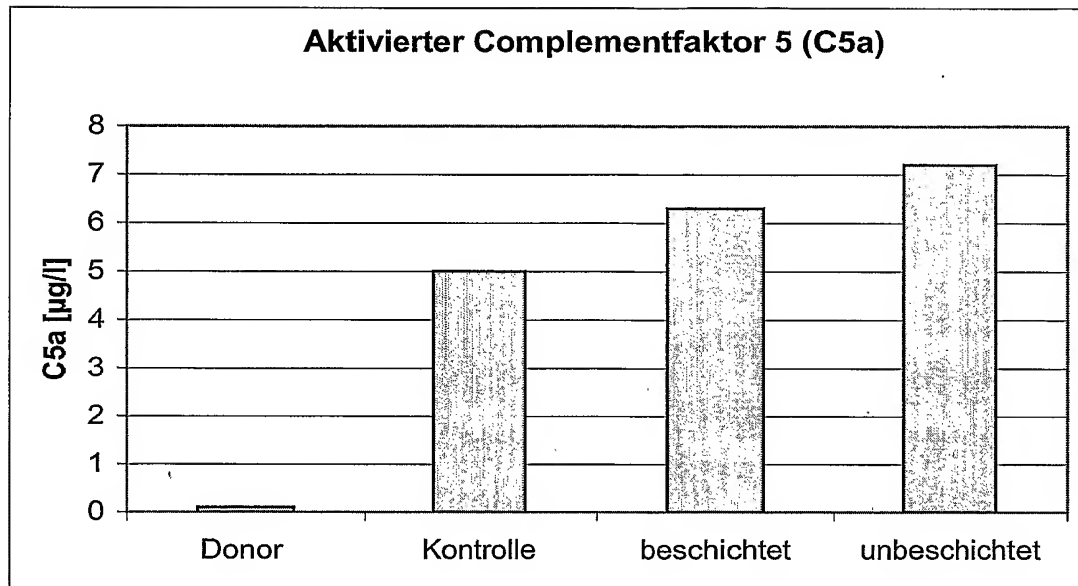
Figur 8



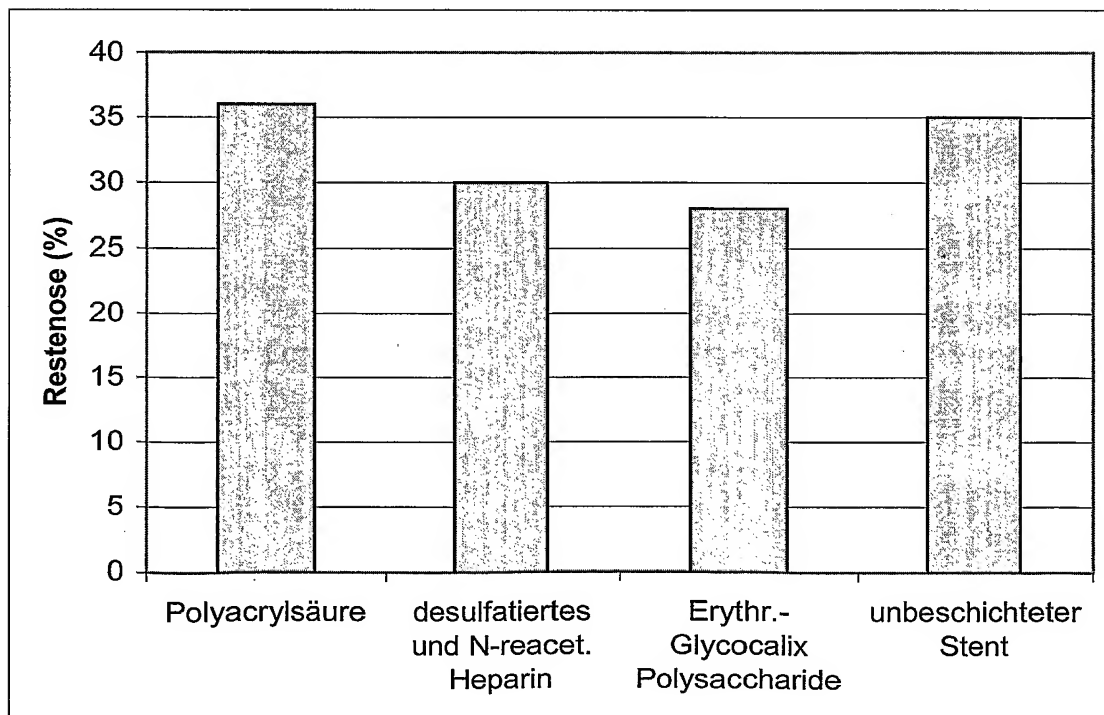
Figur 9



Figur 10



Figur 11



Figur 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 02/03941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61F2/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | US 6 299 604 B1 (BATES BRIAN L ET AL) 9 October 2001 (2001-10-09) column 3, line 14 - line 64 column 4, line 12 - line 65 column 5, line 15 - line 41 column 8, line 25 - line 40 column 10, line 19 - line 22 column 13, line 10 - line 30 --- | 1-11 |
| X | US 5 464 450 A (PALME II DONALD F ET AL) 7 November 1995 (1995-11-07) column 5, line 45 - column 6, line 30 claim 4 --- | 1,2,4-8 |
| A | WO 91 12779 A (MEDTRONIC INC) 5 September 1991 (1991-09-05) the whole document --- -/-- | 1-11 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2003

Date of mailing of the international search report

27/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Franz, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCI/DE 02/03941

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | EP 0 623 354 A (MEDTRONIC INC) 9 November 1994 (1994-11-09) the whole document ---- | 1-11 |
| A | US 5 380 299 A (FEARNOT NEAL E ET AL) 10 January 1995 (1995-01-10) the whole document ---- | 1-11 |
| A | US 5 980 551 A (SEE JACKIE R ET AL) 9 November 1999 (1999-11-09) the whole document ---- | 1-11 |
| P,A | WO 02 13883 A (KEREN GAD ;BARUCH DAVID (IL); ROTMAN AVNER (IL); SHAYEN MEDICAL LT) 21 February 2002 (2002-02-21) the whole document ---- | 1-11 |
| P,A | US 6 355 055 B1 (WAKSMAN RON ET AL) 12 March 2002 (2002-03-12) the whole document ----- | 1-11 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 02/03941

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 12–18
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see separate sheet ADDITIONAL OBSERVATIONS PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claims: 12-18

In view of the large number of independent claims, which make it difficult, if not impossible, to define the scope of protection sought, the present application fails to meet the requirements of PCT Article 6 (cf. also PCT Rule 6.1(a)) to the extent that a meaningful search is not feasible. The search was therefore directed to Claims 1-11, which appear to be supported and disclosed in the terms indicated above.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 02/03941

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 6299604 | B1 | 09-10-2001 | US 2002032414 A1 | 14-03-2002 |
| | | | AU 5686499 A | 14-03-2000 |
| | | | CA 2340652 A1 | 02-03-2000 |
| | | | EP 1105169 A1 | 13-06-2001 |
| | | | JP 2002523147 T | 30-07-2002 |
| | | | WO 0010622 A1 | 02-03-2000 |
| US 5464450 | A | 07-11-1995 | US 5968092 A | 19-10-1999 |
| | | | WO 9306792 A1 | 15-04-1993 |
| | | | US 2002099434 A1 | 25-07-2002 |
| | | | US 5551954 A | 03-09-1996 |
| | | | US 5500013 A | 19-03-1996 |
| | | | US 6387124 B1 | 14-05-2002 |
| | | | US 5769883 A | 23-06-1998 |
| WO 9112779 | A | 05-09-1991 | CA 2049973 A1 | 29-08-1991 |
| | | | DE 69110787 D1 | 03-08-1995 |
| | | | DE 69110787 T2 | 04-04-1996 |
| | | | EP 0470246 A1 | 12-02-1992 |
| | | | JP 5502179 T | 22-04-1993 |
| | | | WO 9112779 A1 | 05-09-1991 |
| | | | US 5545208 A | 13-08-1996 |
| | | | US 6004346 A | 21-12-1999 |
| | | | US 5871535 A | 16-02-1999 |
| | | | US 5851217 A | 22-12-1998 |
| | | | US 5725567 A | 10-03-1998 |
| | | | US 5851231 A | 22-12-1998 |
| | | | US 5997468 A | 07-12-1999 |
| EP 0623354 | A | 09-11-1994 | US 5464650 A | 07-11-1995 |
| | | | DE 9422438 U1 | 25-04-2002 |
| | | | DE 69431457 D1 | 07-11-2002 |
| | | | EP 1181943 A1 | 27-02-2002 |
| | | | EP 0623354 A1 | 09-11-1994 |
| | | | JP 8033718 A | 06-02-1996 |
| | | | US 2002138048 A1 | 26-09-2002 |
| | | | US 5837008 A | 17-11-1998 |
| | | | US 5679400 A | 21-10-1997 |
| | | | US 5624411 A | 29-04-1997 |
| | | | US 5776184 A | 07-07-1998 |
| | | | US 5824048 A | 20-10-1998 |
| US 5380299 | A | 10-01-1995 | AU 704573 B2 | 29-04-1999 |
| | | | AU 8123694 A | 22-03-1995 |
| | | | BR 9407570 A | 31-12-1996 |
| | | | CA 2169638 A1 | 09-03-1995 |
| | | | EP 0716616 A1 | 19-06-1996 |
| | | | JP 9509335 T | 22-09-1997 |
| | | | SG 46543 A1 | 20-02-1998 |
| | | | WO 9506487 A2 | 09-03-1995 |
| US 5980551 | A | 09-11-1999 | EP 1005381 A1 | 07-06-2000 |
| | | | WO 9834669 A1 | 13-08-1998 |
| | | | US 6395023 B1 | 28-05-2002 |
| WO 0213883 | A | 21-02-2002 | AU 8245101 A | 25-02-2002 |
| | | | WO 0213883 A2 | 21-02-2002 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 02/03941

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|------------|---------------------|
| US 6355055 | B1 | 12-03-2002 | AU | 6905696 A | 27-03-1997 |
| | | | EP | 0853465 A1 | 22-07-1998 |
| | | | WO | 9709006 A1 | 13-03-1997 |
| ----- | | | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/03941

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61F2/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | US 6 299 604 B1 (BATES BRIAN L ET AL) 9. Oktober 2001 (2001-10-09) Spalte 3, Zeile 14 - Zeile 64 Spalte 4, Zeile 12 - Zeile 65 Spalte 5, Zeile 15 - Zeile 41 Spalte 8, Zeile 25 - Zeile 40 Spalte 10, Zeile 19 - Zeile 22 Spalte 13, Zeile 10 - Zeile 30 ---- | 1-11 |
| X | US 5 464 450 A (PALME II DONALD F ET AL) 7. November 1995 (1995-11-07) Spalte 5, Zeile 45 - Spalte 6, Zeile 30 Anspruch 4 ---- | 1,2,4-8 |
| A | WO 91 12779 A (MEDTRONIC INC) 5. September 1991 (1991-09-05) das ganze Dokument ----- -/- | 1-11 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. März 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Franz, V

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | EP 0 623 354 A (MEDTRONIC INC) 9. November 1994 (1994-11-09) das ganze Dokument --- | 1-11 |
| A | US 5 380 299 A (FEARNOT NEAL E ET AL) 10. Januar 1995 (1995-01-10) das ganze Dokument --- | 1-11 |
| A | US 5 980 551 A (SEE JACKIE R ET AL) 9. November 1999 (1999-11-09) das ganze Dokument --- | 1-11 |
| P,A | WO 02 13883 A (KEREN GAD ;BARUCH DAVID (IL); ROTMAN AVNER (IL); SHAYEN MEDICAL LT) 21. Februar 2002 (2002-02-21) das ganze Dokument --- | 1-11 |
| P,A | US 6 355 055 B1 (WAKSMAN RON ET AL) 12. März 2002 (2002-03-12) das ganze Dokument ----- | 1-11 |

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 19-21
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. ☒ Ansprüche Nr. 12-18
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 12-18

Angesichts der großen Zahl unabhängiger Patentansprüche, welche es erschwert wenn nicht gar unmöglich macht, den durch sie erstrebten Schutzzumfang zu bestimmen, entspricht die vorliegende Patentanmeldung den Anforderungen des Artikels 6 PCT (vgl. auch Regel 6.1(a) PCT) in einem Maße nicht, daß eine sinnvolle Recherche undurchführbar ist. Daher wurde die Recherche auf die Patentansprüche 1-11 gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/03941

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 6299604 | B1 | 09-10-2001 | US 2002032414 A1 14-03-2002 |
| | | AU 5686499 A 14-03-2000 | |
| | | CA 2340652 A1 02-03-2000 | |
| | | EP 1105169 A1 13-06-2001 | |
| | | JP 2002523147 T 30-07-2002 | |
| | | WO 0010622 A1 02-03-2000 | |
| US 5464450 | A | 07-11-1995 | US 5968092 A 19-10-1999 |
| | | WO 9306792 A1 15-04-1993 | |
| | | US 2002099434 A1 25-07-2002 | |
| | | US 5551954 A 03-09-1996 | |
| | | US 5500013 A 19-03-1996 | |
| | | US 6387124 B1 14-05-2002 | |
| | | US 5769883 A 23-06-1998 | |
| WO 9112779 | A | 05-09-1991 | CA 2049973 A1 29-08-1991 |
| | | DE 69110787 D1 03-08-1995 | |
| | | DE 69110787 T2 04-04-1996 | |
| | | EP 0470246 A1 12-02-1992 | |
| | | JP 5502179 T 22-04-1993 | |
| | | WO 9112779 A1 05-09-1991 | |
| | | US 5545208 A 13-08-1996 | |
| | | US 6004346 A 21-12-1999 | |
| | | US 5871535 A 16-02-1999 | |
| | | US 5851217 A 22-12-1998 | |
| | | US 5725567 A 10-03-1998 | |
| | | US 5851231 A 22-12-1998 | |
| | | US 5997468 A 07-12-1999 | |
| EP 0623354 | A | 09-11-1994 | US 5464650 A 07-11-1995 |
| | | DE 9422438 U1 25-04-2002 | |
| | | DE 69431457 D1 07-11-2002 | |
| | | EP 1181943 A1 27-02-2002 | |
| | | EP 0623354 A1 09-11-1994 | |
| | | JP 8033718 A 06-02-1996 | |
| | | US 2002138048 A1 26-09-2002 | |
| | | US 5837008 A 17-11-1998 | |
| | | US 5679400 A 21-10-1997 | |
| | | US 5624411 A 29-04-1997 | |
| | | US 5776184 A 07-07-1998 | |
| | | US 5824048 A 20-10-1998 | |
| US 5380299 | A | 10-01-1995 | AU 704573 B2 29-04-1999 |
| | | AU 8123694 A 22-03-1995 | |
| | | BR 9407570 A 31-12-1996 | |
| | | CA 2169638 A1 09-03-1995 | |
| | | EP 0716616 A1 19-06-1996 | |
| | | JP 9509335 T 22-09-1997 | |
| | | SG 46543 A1 20-02-1998 | |
| | | WO 9506487 A2 09-03-1995 | |
| US 5980551 | A | 09-11-1999 | EP 1005381 A1 07-06-2000 |
| | | WO 9834669 A1 13-08-1998 | |
| | | US 6395023 B1 28-05-2002 | |
| WO 0213883 | A | 21-02-2002 | AU 8245101 A 25-02-2002 |
| | | WO 0213883 A2 21-02-2002 | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/03941

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|----|-------------------------------|-----------------------------------|------------|-------------------------------|
| US 6355055 | B1 | 12-03-2002 | AU | 6905696 A | 27-03-1997 |
| | | | EP | 0853465 A1 | 22-07-1998 |
| | | | WO | 9709006 A1 | 13-03-1997 |
| ----- | | | | | |